

## 혈액응고 8인자 항체가 있는 혈우병 환자에게 시행된 복강경하 담낭절제술

연세대학교 의과대학 외과학교실

최현호 · 장한정 · 이우정 · 김병로

### Laparoscopic Cholecystectomy in a Hemophilic Patient with Factor VIII Inhibitor

Hyun Ho Choi, M.D., Han Jung Chang, M.D., Woo Jung Lee, M.D. and Byong Ro Kim, M.D.

Hemophilia A is a severe bleeding disorder resulting from the lack of functional blood coagulation factor VIII. Accordingly, operations on patients with hemophilia A, except in a few cases, are performed with the administration of factor VIII. However, in those hemophilia A patients administered factor VIII inhibitor, factor VIII replacement therapy is ineffective. The treatment of hemophilic patients with factor VIII inhibitor is undertaken to utilize the hemostatic capacity of the activated forms of FVII, FIX and FX contained within prothrombin complex concentrates, which are purposely manufactured to contain Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) during surgery. Further, in the last few years, a new product, recombinant activated FVII (FVIIa, Novo-VII), which is thought to ensure hemostasis by binding, directly or in complex with tissue factor, to negatively charged phospholipids on the surface of activated platelets, has been licensed. Recently, we experienced a GB stone, with acute cholecystitis, in a fifty year old hemophilia A man treated with factor VIII inhibitor. Under medication with FEIBA and Novo-VII, a laparoscopic cholecystectomy was performed. Here, this case is reported, with a review of the literature. (*J Korean Surg Soc* 2005;69:488-492)

**Key Words:** Hemophilia A, Factor VIII inhibitor, FEIBA, Novo-VII

**중심 단어:** 혈우병 A, 혈액응고 8인자 항체, FEIBA, Novo-VII

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### 서 론

혈우병은 선천적으로 혈장내 응고인자가 결핍되어 발현되는 유전적 응고장애 질환 중 하나로 과거에는 혈우병 환자가 수술을 받는 경우가 매우 제한되어 있었으나 최근 혈액학적 발전과 혈우병 환자들의 수명증가로 혈우병 환자에서의 외과수술은 점차 증가하고 있다.

혈우병은 성염색체 열성으로 유전되며 8인자(Factor VIII)가 결핍된 경우가 있고 9인자(Factor IX)가 결핍된 경우가 있다. 8인자가 결핍된 경우는 혈우병 A (Hemophilia A)와 von Willebrand씨 병(von Willebrand's disease)으로 나누어지며, 9인자가 결핍된 경우는 혈우병 B (Hemophilia B)와 혈우병 C (Hemophilia C)로 나누어진다.(1) 이중 가장 흔한 것은 혈우병 A로 전체 혈우병 환자의 85%를 차지하고 있다. 그리고 혈우병 A의 경우 10~20%에서 8인자 항체(Factor VIII inhibitor)가 존재한다.(2)

혈우병 환자에서의 수술은 8인자의 술 전 교정을 이루어 놓은 후 수술을 진행해야 한다. 그러나 8인자 항체 양성인 경우에는 8인자의 술 전 교정이 어려우므로 8인자 항체(inhibitor)를 우회하여 혈액응고를 시킬 수 있는 약제를 쓰거나, 7인자(Factor VII)를 이용하여 혈액응고를 시킬 수 있는 약제를 써서 수술을 진행해야 한다.

저자들은 8인자 항체가 있는 혈우병환자에서 적절한 약제를 찾아내어 수술을 시행한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

50세 남자 환자는 2일 전부터 갑자기 악화된 우상복부 통증과 열감으로 내원하였다. 과거력상 20년 전 혈우병 A 진단받았으며 내원 2년 전 경막하 혈종(Subdural hematoma,

책임저자 : 이우정, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 02-2228-2100, Fax: 02-313-8289  
E-mail: wjlee@yumc.yonsei.ac.kr  
접수일 : 2005년 5월 12일, 게재승인일 : 2005년 8월 30일

SDH)으로 입원 치료받은 적 있으며, 내원 1년 전 우측 흉벽 혈종(Rt. chest wall hematoma)으로 입원 치료받은 적 있었다. 가족력상 특이사항 없었다.

내원 당시 활력증상은 혈압 150/100 mmHg, 맥박수 88회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.8°C이었으며, 전신상태는 급성 병색이 있었고 결막과 공막은 정상이었다. 흉부청진상 심음 및 폐음은 정상이었다. 복부진찰소견에서 장음은 정상이었으나 복벽이 다소 팽만되어 있었고 우상복부에 압통이 있었다.

혈액검사상 백혈구 7,440/mm<sup>3</sup>, 적혈구 4,580,000/mm<sup>3</sup>, 혈색소 14.0 g/dL, 헤마토크리트 41.5%, 혈소판 149,000/mm<sup>3</sup>이었다. 일반화학 검사소견은 총단백 및 알부민이 9.2 g/dl와 4.6 g/dl, AST/ALT 17/10 U/L, BUN/Cr. 24.7/1.2 mg/dl, Bilirubin 1.1 mg/dl, Amylase 82 IU/L, lipase 25 IU/L이었으며, 혈액응고검사상 aPTT 83.8 sec, PT 12.3 sec (100%)였다. 소변검사는 정상이었다.

복부 초음파검사상 담낭벽의 비후는 저명하지 않았으나 담낭내에 혈종이 있었고, 담낭의 경부에 담석이 끼어 있었다. 신장과 췌장은 정상소견을 보였으며 경도의 비장비대가 있었다(Fig. 1).

복부 전산화 단층촬영상 이전에 생겼던 우측 흉벽 혈종이 있었고, 담낭의 팽만과 함께 담낭경부를 막고 있는 담석이 있었다(Fig. 2).

자기공명영상촬영상 담낭벽의 비후가 관찰되었으며 담낭경부에 저신호강도의 담석이 있었고 그로 인한 담낭의 팽만이 관찰되었다(Fig. 3).

환자는 수술 전 시행한 검사상 8인자는 3%였고, 8인자 항체 양성(113.6 BU)이었다. McKee(3)에 의하면 수술 전 8인자 활성도를 정상의 70%까지 올려야 하며 그러기 위해서는 cryoprecipitate나 lyophilized factor VIII concentrate를 투여해야 한다고 했다. 그러나, 이 환자의 경우는 8인자 항체 양성

이었기에 8인자 활성도를 정상의 70%까지 올리는 것이 거의 불가능하여 수술 전 8인자를 우회하여 혈액응고를 일으킬 수 있는 약제인 FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)를 25 unit/kg씩 12시간 간격으로 투여하면서 수술을 시행하였다.

전신마취 하에 복강경을 이용하여 담낭을 절제하였으며 담낭절제 후 liver bed 에 cauterization하고 Greenplast (®녹십자비피엠, 서울, 대한민국)를 뿌리고 나서 출혈 없는 것을 확인하고 수술을 종료하였다. 그러나 수술 후 배액관으로 혈성분비물이 생기면서 출혈소견이 있어, FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)를 100 unit/kg씩 12시간 간격으로 과용량(Maximum dose: 50 unit/kg) 투여하였다. 그러나 수술 다음날 혈압 80/60 mmHg, 맥박수 140회/분, 호흡수 30회/분, 체온 36.3°C였으며 소변량이 줄어들면서 복부팽만이 심해졌고 이로 인한 호흡곤란증세까지 보이기 시작했다. 추가로 나간 혈액검사상 혈색소 5.2 g/dl였으며, aPTT가 89.1 sec



Fig. 2. Distension of the gallbladder with stone in the cystic duct and pericholecystic infiltration.

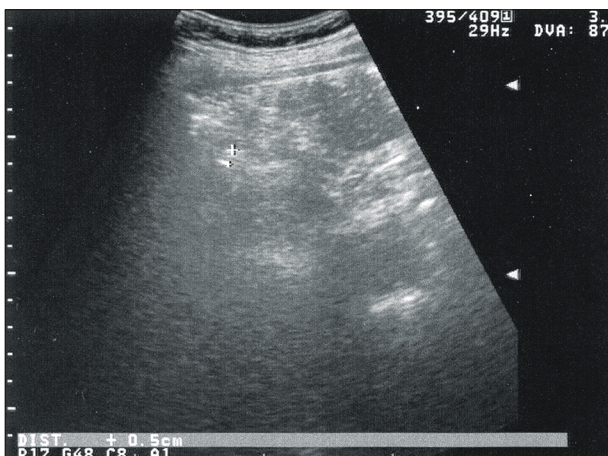


Fig. 1. GB stone with sludge material in GB.



Fig. 3. GB is still distended with hemobilia and diffuse wall thickening. Stone is retained in the GB neck.

로 확인되어 출혈이 멈추지 않는 것으로 판단하고 응급 개복술을 시행하였다. 출혈이 일어나는 혈관은 없었으나 liver bed에서 혈성분비물이 계속되는 것을 확인하고 출혈부위를 결찰하였다. 두 번째 수술 후에는 FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)를 200 unit/kg씩 12시간 간격으로 더욱 과용량으로 주었다. 그러나 여전히 출혈은 계속되었으며, 혈압 150/90 mmHg, 맥박수 150회/분으로 측정되었고, 복부팽만이 더욱 심해졌다. 혈액검사상 혈색소 8.1 g/dl였으며, aPTT가 110.0 sec로 측정되었다. FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy) 효과가 전혀 없어 FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)는 중지하고, Recombinant factor VIIa 제제인 Novo-VII (NovoNordisk, Malmö, Sweden)을 6 KIU/kg씩 2시간 간격으로 투여하였다. 투여 30분만에 배액관으로 나오던 혈성분비물이 응고되는 것이 육안으로 확인되었고, 하루 경과 후에 혈압 150/90 mmHg, 맥박수 120회/분으로 측정되었고, 복부팽만이 멈추었으며, 혈액검사상 혈색소 10.2 g/dl였고, aPTT가 45.0 sec로 정상화되었다. 그 후 전체적인 경과가 호전되어 재수술 27일 후에 퇴원하였고, 현재 출혈성향 없이 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

혈우병은 1803년 미국의 외과의사인 John C. Otto에 의해서 남아에게서 발현되며 혈관절을 동반하는 “Bleeder’s disease”로 모계를 통해 유전된다고 보고하였고, 1839년에 Shonlein 에 의해 혈우병이라 명명되었다.(4)

혈우병은 혈액응고인자 결핍에 따라 8인자 결핍증, 9인자(plasma thromboplastin component, PTC=Christmas factor) 결핍증 및 11인자(plasma thromboplastin antecedent, PTA) 결핍증으로 나누는데 8인자 결핍증은 다시 Antihemophilic factor 결핍증인 혈우병 A (classical hemophilia)와 von Willebrand 응고인자 결핍증인 von Willebrand씨 병(von Willebrand’s disease)으로 나눈다.(1) PTC 결핍증을 혈우병 B라고 부르고 PTA 결핍증을 혈우병 C로 부른다. 이들 중 가장 흔한 것은 혈우병 A로 전체 혈우병의 85%를 점하며 반성 열성유전으로 여자에 의해서 유전원이 운반되고 남자에만 발병한다.

혈우병 중 가장 흔한 형인 혈우병 A형인 경우 8인자의 결핍으로 인하며 그 빈도는 보고에 따라 다소 차이는 있지만 전체 혈우병환자의 70~90% 정도를 차지하고 있다.(5)

질환의 중증정도는 8인자의 기능적 수치에 따라 2% 이하인 경우를 중증(severe bleeding), 2~5%인 경우를 중등증(moderate bleeding), 그리고 5~30%인 경우를 경증(mild bleeding)로 나눌 수 있다.(6) 임상증상은 인자의 부족도와 관련이 있는데, Krieger 등(1)은 8인자 결핍정도에 따라 정상보다 5% 이하일 때는 중증으로 자연적 출혈이 있어 생후 1년 내에 초진을 받게 되고 10~20%일 때는 경한 외상 후 비정상적인 출혈이 생겨 내원하게 되는 중증도이며 경증인

환자에서는 8인자 정량상 정상의 20~50%로 일상생활에서는 출혈을 보기 힘든 발치, 심한 외상, 혹은 수술 후 합병증으로 출혈을 보게 된다고 했다. 1923년 Hipsley는 혈우병을 가진 환자의 수술에 관해 처음으로 보고한 바 있다.(7) 과거에는 선천성 혈액응고 장애환자에서의 수술 치료는 금기시되어 왔다. 그러나 최근 혈액학적 발전으로 응고기전 이해의 증진, 응고 물질의 이용증가, 그리고 혈우병환자의 수명 연장에 따른 수술적 질환의 이환율의 증가 등에 기인하여 혈우병 환자에서의 수술이 점차 증가하고 있다.(8)

본 증례의 경우 8인자 수치가 내원 당시 3%로 나와 중등증을 보였다. Mckee(3)에 의하면 대수술 전 8인자 활성도를 정상의 70%까지 올리도록 cryoprecipitate 혹은 lyophilized factor VIII concentrate 를 투여해야 하고 수술 후에는 약 2주일동안 정상의 25~50%까지 유지해 주어야 하고 출혈이 완전히 멎은 후에도 2일동안은 8인자 투여치료를 계속해야 한다고 했다.

그리고, 혈우병 환자의 수술시 8인자 수치의 측정치 외에도 수술 전 항체검사(Perioperative inhibitor screening test)가 필수적이다. 혈우병 A의 경우 10~20%에서 8인자 항체가 존재한다.(2) 항체가 있는 경우 과거에는 수술을 할 수 없는 것으로 되어왔지만, 1980년대 초 혈액응고과정이 보다 자세히 밝혀지고 8인자 항체에 대한 이해도가 점차로 높아지면서 PCC (Prothrombin Complex Concentrates) 또는 aPCC (Activated PCC)를 이용하여 수술을 하기 시작했으며,(9) PCC와 aPCC가 점차로 개량되어 FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)라는 약제가 만들어지면서,(10) 점차 많은 수술이 이루어지고 있는 추세다. 또한, aPCC의 혈액응고 효과가 이에 함유된 4개의 활성응고 인자들(Thrombin, FVIIa, FIXa, FXa) 중 주로 FVIIa에 의한 것임이 밝혀졌고, 1990년대에 O’Marcaigh 등(11)은 8인자 항체가 있는 혈우병 A형 환자에서 재조합 활성형 7인자(recombinant activated Factor VII, rFVIIa)를 이용하여서 수술을 시행하여 보고하였다.

본 증례에서는 검사상 8인자 항체 양성으로 나왔으며, 이 경우 혈액응고인자를 유지하기가 어려우므로, 8인자 항체를 제외하고 지혈을 할 수 있는 방법을 확보한 후 수술을 진행해야 한다. 여기서 쓸 수 있는 약제로는 FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)와 Novo-VII (NovoNordisk, Malmö, Sweden)이 있다. FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)는 전신적으로 혈액응고인자를 모두 활성화시켜서 8인자 항체를 우회하고 공통경로(Common pathway)의 응고인자를 활성화하여 지혈을 시도하는 약으로 FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)란 이름도 8인자 항체 우회 활성도(Factor eight inhibitor bypassing activity, FEIBA)라는 뜻을 가지고 있다. 또 다른 약제인 Novo-VII (NovoNordisk, Malmö, Sweden)은 재조합 활성형 7인자 제제로 재조합된 활성형 7인자를 외부에서 주입하여 외인성 경로(Extrinsic pathway)를 활성화시키게 되는데, 재조합 활성형 7인자는 혈관내막에 있는

Table 1. Surgical procedures performed with FEIBA as first-line therapy by tjonnfjord

| Procedure                           | Number of procedure | Total dose (Unit) | Duration (Days) | Hemostatic outcome |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| Nephrectomy-splenectomy             | 1                   | 227,000           | 17              | Good               |
| Wound rupture revision              | 1                   | 82,000            | 5               | Excellent          |
| Sigmoidectomy                       | 1                   | 118,000           | 13              | Excellent          |
| Knee arthroplasty                   | 2                   | 127,000           | 9               | Good               |
| Lensectomy                          | 3                   | 14,000~20,000     | 1               | Excellent          |
| Tooth extraction                    | 4                   | 11,000~48,000     | 1               | Excellent          |
| Circumcision                        | 1                   | 14,000            | 1~3             | Excellent          |
| Cystoscopy-pyelography              | 1                   | 4,000             | 1               | Excellent          |
| Hichman-line                        | 1                   | 33,000            | 1               | Excellent          |
| Trephine biopsy                     | 1                   | 4,000             | 1               | Excellent          |
| Teleangiectasia of the tongue/laser | 1                   | 4,000             | 1               | Excellent          |
| Extripation of prepatellar bursa    | 1                   | 39,000            | 5               | Excellent          |
| Paronychia/bil. Nail resection      | 1                   | 39,000            | 5               | Excellent          |

조직인자(tissue factor, TF)와 결합하여 재조합 활성화형 7인자-조직인자 복합체(FVIIa-TF complex)를 이루어 국소적인 지혈작용을 일으키게 된다.

외국에서는 1980년대 초반부터 FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)를 이용하여 항체가 있는 혈우병환자에게 수술을 시행하기 시작했고 65%에서 86%까지 성공의 증가를 보여왔으며,(9,12) Novo-VII (NovoNordisk, Malmo, Sweden)이 개발되면서 92%의 성공률이 보고되어(13) 항체가 있는 혈우병 환자의 수술이 점차 좋은 성적을 보이고 있다(Table 1~3).

국내에서는 항체가 있는 혈우병 환자에서의 개복수술이 보고된 예는 아직 없으며 FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)를 이용하여 관절수술을 한 경우가 1예 보고되어 있다. 그 외에 항체가 있는 혈우병 환자에게 자연적으로 생긴 혈종을 치료한 경우가 2예 보고되어 있다(Table 3).(14-16)

저자들의 경우 처음에는 FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)를 25 unit/kg씩 12시간 간격으로 쓰면서 수술을 진행하였으나 coagulation에 실패하였다. 오히려 내인성 경로(Intrinsic pathway)와 공통 경로(Common pathway)에 혈액응고인자의 과도한 소비가 일어나서 범발성 혈관내 응고증(Disseminated intravascular coagulopathy, DIC)만 조장하였다. 또한, 계속되는 출혈로 인한 혈복강이 동반되어 다시 개복술을 시행하였다. 개복수술 후 더 이상 FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)를 사용하지 않고, Novo-VII (NovoNordisk, Malmo, Sweden)을 6 KIU/kg씩 2시간 간격으로 투여하면서 외인성 경로(Extrinsic pathway)를 활성화시키는 7인자를 이용한 지혈을 시도하였다. 여기에서 효과가 있어 30분 내로 지혈이 되었다. 이 환자의 경우에는 두 가지 약제의 적절한 선택이 수술 전에 이루어져서 처음부터 Novo-VII (Novo-

Table 2. Major surgeries in hemophiliacs with inhibitors using rFVIIa. Global end of treatments evaluation results as assessed by the physician responsible. Adapted from Ingerlev

| Efficacy score | Number of surgeries | Percentage (%) |
|----------------|---------------------|----------------|
| Excellent      | 11                  | 84             |
| Efficient      | 1                   | 8              |
| Not available  | 1                   | 8              |
| Total          | 13                  | 100            |

Nordisk, Malmo, Sweden)으로 지혈을 시도하였다면 혈복강으로 인한 개복술이 필요하지는 않았을 경우였다.

따라서 어느 약제를 쓸 것인지는 수술 전에 결정해야 할 것이며 이를 위해서 두 약제의 시험용량(testing dose)을 정하여 적정용량씩 투여하면서 두 가지 약제 중 어느 것에 지혈효과를 보이는지 확인해서 약을 먼저 결정하고 수술을 시행해야 할 것이다.

## 결론

혈우병 환자 중 8인자 항체 양성인 경우 쓸 수 있는 약제로는 8인자를 우회한 후 공통경로를 이용하여 지혈을 시도하는 FEIBA (Baxter Healthcare, Milan, Italy)와 재조합 활성화형 7인자를 이용하여 지혈을 시도하는 Novo-VII (NovoNordisk, Malmo, Sweden) 두 가지 약제를 사용할 수 있는데, 수술 전에 시험용량을 결정한 후 투여하여 aPTT를 모니터링(Monitoring) 하면서 지혈효과를 비교한 후에 적절한 약

Table 3. Management in hemophiliacs with inhibitors in Korea

| Report   | Sex/Age                | Disease                                  | Operation  | Medication                        | Outcome  |
|--|------------------------|--|--|-----------------------------------|----------|
| Kho DH,<br>Kim KH,<br>Lim SW<br>(1999).(14)    | Male/<br>8 year-old    | Supracondylar fracture<br>of the humerus | Closed reduction and<br>percutaneous<br>K-wire pinning | FEIBA                             | Survival |
| Cho IH,<br>Lim HY,<br>Kim HC<br>(2002).(15)    | Male/<br>75 year-old   | Right chest wall<br>hematoma             | None   | Novo-VII                          | Survival |
| Chung BH,<br>Kim YS,<br>Bang HK<br>(2004).(16) | Female/<br>65 year-old | Retroperitoneal<br>hematoma              | None   | Prednisolone,<br>Cyclophosphamide | Death    |
| Choi HH,<br>Lee WJ,<br>Kim BR<br>(2004)        | Male/<br>50 year-old   | GB stone with acute<br>cholecystitis     | Laparoscopic<br>cholecystectomy                        | Novo-VII                          | Survival |

제를 선택하여 전치치를 하면 응고인자에 대한 항체가 있는 혈우병환자에서도 수술을 진행할 수 있음을 확인하였다.

응고인자에 대한 항체가 있는 혈우병 환자에서도 적절한 약제를 적절한 간격으로 충분히 투여함으로써 성공적인 수술을 시행한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Dudley NE, Kernoff PBA, Gough MH. Surgery in children with congenital disorders of blood coagulation. *J Ped Surg* 1971;6:689.
- 2) Reed A, Ryan C, Schwarz SI. Xanthogranulomatous cholecystitis. *J Am College Surg* 1994;179:249.
- 3) Mckee PA. Disorders of Blood Coagulation in the Textbook of Medicine. 17th ed. WB Saunders Co: Philadelphia; 1985. p.1040-58.
- 4) Rosner F. Hemophilia in the talmud and robbinic writings. *Ann Intern Med* 1969;70:833-7.
- 5) Lee WJ, Lee MK, Shim KS, Kim MW. A case of intussusception in hemophilia patient. *J Korean Surg Soc* 1991;41:830.
- 6) Sabiston DC. Textbook of Surgery. 15th ed. Saunders: Philadelphia; 1997. p.133.
- 7) Cheek JH, Aguillon A. Major surgery on the hemophilic patient. *Ann Surg* 1963;5:699.
- 8) Kwon HY, Chung SY, Kim SK. Laparotomy in hemophilia. *J Korean Surg Soc* 1993;44:250.
- 9) Samsjodin L, Heijne L, Mauser-Bunschoten E. Effect of activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with haemophilia A and antibodies to factor VIII. *N Engl J Med* 1981;305:717-21.
- 10) Barrowcliffe TW, Kemball-Cook G, Gray E. Factor VIII inhibitor bypassing activity. A suggested mechanism of action. *Thromb Res* 1981;21:181-6.
- 11) O'Marcaigh AS, Schmalz BJ, Shaughnessy WJ, Gilchrist GS. Successful hemostasis during a major orthopedic operation by using recombinant activated factor VII in a patient with severe hemophilia A and a potent inhibitor. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:641.
- 12) Tjonnfjord GE, Brinch L, Gedde-Dahl III, Brosstad FR. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX. *Haemophilia* 2004;10:174-8.
- 13) Hedner U, Grazer S, Pinkel K. Successful use of recombinant factor VIIa in a patient with severe hemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988;2:1193.
- 14) Kho DH, Kim DH, Kim KH, Lim SW. Supracondylar fracture of the humerus in a hemophiliac with antibodies to factor VIII. *J Korea Fracture Soc* 2002;15:82.
- 15) Lee JJ, Chung IJ, Park MR, Yang DH, Cho SH, Kim HJ. Acquired hemophilia-successfully treated with oral immunosuppressive therapy. *J Korea Med Soc* 1999;51:83.
- 16) Chung BH, Kim YJ, Kim MS, Kim JY, Shin DI, Kim YS. A case of acquired hemophilia detected after influenza vaccination. *J Korea Med Soc* 2004;66:298.